

PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT

Terena Chintya Mardia Utama¹, Gatot Suharto², Saebani²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Penyalahgunaan metanol menyebabkan keracunan toksik di dalam tubuh yaitu organ paru dan asidosis format. Terapi asidosis yaitu dengan mensupresi enzim alkohol dehidrogenase (ADH) sebagai inhibitor untuk mencegah pembentukan asam format. Ranitidin memiliki aktivitas *inhibitor gastric alcohol* and enzim *hepatic dehydrogenase*.

Tujuan: Membuktikan pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

Metode: *True experimental post test only with controlled group design*. Sampel sebanyak 35 ekor tikus wistar jantan usia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) yang hanya diberi makan dan minum standar, kontrol positif 1 (K1) yang diberi dosis $\frac{1}{4}$ LD-100 metanol, kontrol positif 2 (K2) yang diberi dosis $\frac{1}{2}$ LD-100 metanol, kontrol positif 3 (K3) yang diberi dosis 1 LD-100 metanol, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi $\frac{1}{4}$ LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB, perlakuan 2 (P2) diberi $\frac{1}{2}$ LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB dan perlakuan 3 (P3) diberi 1 LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB. Penelitian dilakukan selama 8 hari. Pada hari ke-8, tikus diterminasi untuk diambil parunya serta dilakukan pengamatan histopatologi.

Hasil: Pada kelompok kontrol positif dan perlakuan ditemukan gambaran histopatologi oedema alveolus, destruksi septum interalveolaris dan infiltrasi sel radang dengan uji statistic *Mann Whitney* dan *Independent Samples T-Test*. Uji statistik kelompok antara K2 dan P2 gambaran edema dan destruksi menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$), namun kelompok K1 dengan P1 dan K3 dengan P3 gambaran edema dan destruksi serta antar kelompok gambaran infiltrasi menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada pengamatan antara kelompok P1, P2, P3 menunjukkan mikroskopis oedema, destruksi dan infiltrasi yang lebih berat dibanding K0, meskipun bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Simpulan: Pemberian ranitidin tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar.

Kata kunci: metanol, ranitidin, histopatologi, paru.

ABSTRACT

THE EFFECT OF RANITIDINE ON HISTOPATHOLOGY APPEARANCE OF LUNG OF WISTAR RATS AT A DIFFERENCES DOSAGE RATES OF ADDING METHANOL

Background: Abuse of methanol toxicity poisoning in the body of the lungs and formic acidemia is a hazardous intoxication. The acidosis therapy for methanol poisoning is to suppress alcohol dehydrogenase (ADH) enzyme as an inhibitor to prevent formic accumulation. Ranitidine has gastric alcohol and hepatic aldehyde dehydrogenase enzymes as an inhibitor activity.

Aim: To prove the effect of ranitidine administration on lung histopathology of the rats at a differences dosage rates of adding methanol.

Methods: True experimental post-test only with controlled group design. Samples were thirty five 2-3 months, 150-250 grams weight male wistar rats were divided into seven groups randomly: control group (K) was only given standard food and drink, positive control group 1 (K1) was given a dose of $\frac{1}{4}$ LD- 100 methanol, positive control group 2 (K2) was given a dose of $\frac{1}{2}$ LD - 100 methanol, positive control group 3 (K3) was given a dose of 1 LD - 100 methanol, treatment group 1 (P1) was given $\frac{1}{4}$ LD - 100 methanol and 30 mg / kgBW dose of ranitidine, treatment group 2 (P2) was given $\frac{1}{2}$ LD – 100 methanol and 30 mg/kgBW dose of ranitidine and treatment group 3 (P3) was given 1 LD - 100 methanol and 30 mg/kgBW dose of ranitidine. This research was implemented for 8 days. On the 8th day, the rats were terminated for examining the lung histopathology.

Results: To the positive control group and the treatment group were found the view of Histopathology alveolar edema, the destruction interalveolaris septum and infiltration of inflammatory cells from Mann Whitney dan Independent Samples T-Test. Statistical test between groups of K2 and P2 oedema view and destruction indicates significant differences ($p < 0.05$), while K1 with P1 and K3 with P3 on oedema and destruction view also on infiltration view indicates a contrast result insignificant difference ($p > 0.05$). The observation between P1 , P2 , P3 showed heavier oedema microscopic, destruction and infiltration than K0, whereas it was statically significant ($p < 0.05$) .

Conclusion: Ranitidine administration wasn't take effect on lung histopathology of the rats at a differences dosage rates of adding methanol.

Keyword: Methanol, ranitidine, histopathology, lung.

PENDAHULUAN

Penyalahgunaan metanol ini menyebabkan keracunan yang berbahaya bagi tubuh dan menyebabkan kematian. Metanol sering dipakai sebagai pengganti alkohol berupa minuman oplosan karena harganya yang murah. Metanol adalah senyawa alkohol paling sederhana yang didalam tubuh akan di metabolisme menjadi formaldehida kemudian menjadi asam format.¹ Asam format yang terakumulasi inilah yang menyebabkan toksik.² Metanol mempengaruhi berbagai sistem organ di dalam tubuh, salah satu nya adalah organ paru.³ Manifestasi klinis yang paling umum yaitu pada organ mata, sistem pernafasan dan sistem saraf pusat.^{4,5} Salah satu kumpulan manifestasi yang dapat terjadi pada organ paru adalah terjadinya *Adult Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang terlihat pada gambaran histopatologi alveoli paru.⁶

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) disebutkan bahwa sebanyak 320 ribu orang pada usia 15-29 tahun meninggal dunia setiap tahunnya terkait dengan keracunan metanol.⁷ Menurut *World Health Organization* (WHO) berdasarkan The Australian 2009 disebutkan 45% keracunan metanol dengan 25% terjadi kematian di Bali dan Lombok tahun 2009 dan di Makassar terjadi 5% keracunan metanol dengan 3% terjadi kematian.⁸

Penanganan keracunan metanol adalah pemberian antidotum (fomepizole atau etanol), pemberian asam folat, koreksi asidosis dan hemodialisa untuk meningkatkan eliminasi metanol.⁷ Koreksi asidosis metabolik yaitu dengan mensupresi enzim metabolisme yaitu *alkohol dehidrogenase* (ADH) dengan menurunkan kadar asam format darah karena keracunan akut metanol.^{7,9}

Ranitidin HCl merupakan antagonis kompetitif histamin yang khas pada reseptor histamin H₂ sehingga secara efektif dapat menghambat sekresi asam lambung, menekan kadar asam dan volume sekresi lambung. Ranitidin mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga membuat bioavailabilitasnya menjadi sekitar 50%.⁷ Ranitidin memiliki kemampuan untuk menghambat *enzime alcohol dehydrogenase* yang akhirnya mengurangi efek dari toksisitas metanol.¹⁰ Oleh karena itu penulis perlu melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes) untuk perlakuan pada hewan coba dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soeratto Gemolong Sragen untuk pembuatan dan pemeriksaan mikroskopis pada bulan April-Mei 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan sebagai objek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu tikus wistar jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, sehat, aktif dan tidak cacat anatomi. Sampel eksklusi jika mati saat aklimatisasi, sakit dan kelainan anatomi. Pemilihan subjek dilakukan secara *allocation random sampling*. Sampel kemudian dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif 1 pemberian $\frac{1}{4}$ LD-100 metanol, kelompok kontrol positif 2 pemberian $\frac{1}{2}$ LD-100 metanol, kelompok kontrol positif 3 pemberian 1 LD-100 metanol, kelompok perlakuan 1 pemberian $\frac{1}{4}$ LD-100 dan ranitidin 30mg/kg BB, kelompok perlakuan 2 pemberian $\frac{1}{2}$ LD-100 dan ranitidin 30 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 pemberian 1 LD-100 dan ranitidin 30 mg/kgBB. Pemberian metanol dilakukan secara oral dengan sonde lambung dan ranitidin dilakukan secara intraperitoneal yang dilakukan pada hari ke-8. Kemudian setelah menunggu selama 8 jam, dilakukan terminasi dan pengambilan jaringan paru untuk pembuatan preparat dan pembacaan mikroskopis.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah metanol dosis $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 LD-100 dan ranitidin dosis 30 mg/kgBB. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi paru tikus wistar. Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh dari pembacaan hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi pada gambaran oedema paru, destruksi septum interalveolar dan infiltrasi sel radang berdasarkan kriteria *Hansel and Barnes*. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro-Wilk*. Kemudian diperoleh distribusi data normal dan tidak normal, maka dilanjutkan uji beda menggunakan uji *Independent Samples T-Test* untuk distribusi data normal, dan uji *Mann Whitney* untuk distribusi data tidak normal.

HASIL

Tabel 1. Analisis deskriptif mikroskopis oedema paru tikus dalam jumlah per lapangan pandang.

Kelompok	Tidak ada oedema	Oedema ringan (>0% -<30%)	Oedema sedang (>30% -<60%)	Oedema berat (>60%)	Jumlah
Kontrol 0	25	0	0	0	25
Kontrol 1	0	0	6	19	25
Kontrol 2	0	0	0	25	25
Kontrol 3	0	0	0	25	25
Perlakuan 1	0	0	10	15	25
Perlakuan 2	0	0	16	9	25
Perlakuan 3	0	0	10	15	25

Tabel 2. Hasil analisis uji statistik *Mann Whitney* data oedema

Kelompok	P
K 1	0,530
P 1	
K 2	0,009*
P 2	
K 3	0,167
P 3	
K 0	0,005*
P 1	
K 0	0,005*
P 2	
K 0	0,005*
P 3	

Keterangan : *Signifikan $p < 0,05$

Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis oedema paru antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan, tetapi tidak pada kelompok K2 dengan P2 yang didapatkan perbedaan bermakna. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.

Tabel 3. Analisis deskriptif mikroskopis destruksi septum alveolar tikus dalam jumlah per lapangan pandang.

Kelompok	Tidak ada destruksi	Destruksi ringan (>0% -<30%)	Destruksi sedang (>30%-<60%)	Destruksi berat (>60%)	Jumlah
Kontrol 0	25	0	0	0	25
Kontrol 1	0	8	11	6	25
Kontrol 2	0	0	16	9	25
Kontrol 3	0	11	11	3	25
Perlakuan 1	0	11	14	0	25
Perlakuan 2	0	16	9	0	25
Perlakuan 3	0	7	3	15	25

Tabel 4. Hasil analisis uji statistik *Independent Samples T Test* data destruksi septum.

Kelompok	P
K 1	0,337
P 1	
K 2	0,002*
P 2	
K 3	0,379
P 3	
K 0	0,020*
P 1	
K 0	0,003*
P 2	
K 0	0,024*
P 3	

Keterangan : *Signifikan $p < 0,05$

Hasil uji statistik *Independent Samples T Test* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis destruksi septum antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan, tetapi tidak pada kelompok K2 dengan P2 yang didapatkan perbedaan bermakna. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.

Tabel 5. Analisis deskriptif mikroskopis infiltrasi sel radang tikus tiap dalam jumlah per lapangan pandang.

Kelompok	Tidak ada infiltrasi	Infiltrasi ringan (>0% -<30%)	Infiltrasi sedang (>30% -<60%)	Infiltrasi berat (>60%)	Jumlah
Kontrol 0	25	0	0	0	25
Kontrol 1	0	12	13	0	25
Kontrol 2	0	0	16	9	25
Kontrol 3	0	17	8	0	25
Perlakuan 1	0	20	5	0	25
Perlakuan 2	0	22	3	0	25
Perlakuan 3	0	20	5	0	25

Tabel 6. Hasil analisis uji statistik *Mann Whitney* data infiltrasi radang

Kelompok	P
K 1	0,346
P 1	
K 2	0,113
P 2	
K 3	0,169
P 3	
K 0	0,005*
P 1	
K 0	0,005*
P 2	
K 0	0,005*
P 3	

Keterangan : *Signifikan $p < 0,05$

Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis infiltrasi radang antara semua kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Penelitian telah dilakukan dengan menggunakan sampel sebanyak 35 ekor tikus wistar jantan usia 2-3 bulan yang dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 1 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif (K0) diadaptasi dan diberi pakan selama 7 hari. Kelompok kontrol

positif diberi metanol dosis bertingkat yaitu kontrol 1 (K1) 1/4 LD-100 yaitu 3,5 g/kgBB, kontrol 2 (K2) 1/2 LD-100 yaitu 7 g/kgBB dan kontrol 3 (K3) LD-100 yaitu 14 g/kgBB single dose per oral. Kelompok perlakuan diberi metanol dosis bertingkat yaitu perlakuan 1 (P1) 1/4 LD-100 yaitu 3,5 g/kgBB, perlakuan 2 (P2) 1/2 LD-100 yaitu 7 g/kgBB dan perlakuan 3 (P3) LD-100 yaitu 14 g/kgBB single dose per oral dan ranitidin 30 mg/kgBB 1 jam setelah pemberian metanol.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ranitidin tidak mempengaruhi gambaran mikroskopis paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat. Dengan terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kelompok kontrol positif dan perlakuan hanya pada K2 dan P2 pada gambaran edema dan destruksi alveolus saja. Berbeda dengan edema dan destruksi, pada gambaran infiltrasi tidak ditemukan perbedaan bermakna dan tidak adanya perbedaan histopatologi antara ketiga kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan.

Asam format hasil metabolit metanol dapat mengiritasi membran mukosa sehingga menyebabkan penurunan mekanisme pertahanan saluran napas normal. Perubahan struktur jaringan paru akibat paparan asam format tersebut berupa manifestasi klinis Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) yang ditandai dengan infiltrasi sel-sel inflamasi, edema paru, dan kerusakan dinding alveolar.^{6,11}

Akumulasi asam format menyebabkan pula asidosis metabolik yang ditandai dengan penurunan pH dan kenaikan CO₂ di dalam darah sehingga membuat pernapasan cepat dan dalam. Kegagalan pernapasan juga dapat terjadi edema paru karena paparan asam format.^{1,3,12}

Ranitidin sebagai antagonis histamin reseptor histamin H₂ untuk menghambat sekresi asam lambung diketahui dapat mengoreksi asidosis metabolik. Ranitidin yang telah dianggap sebagai inhibitor enzim gastric alcohol dehydrogenase dan hepatic aldehyd dehydrogenase untuk mencegah pembentukan asam format. Sehingga ranitidin dapat digunakan sebagai antidotum terapeutik pada keracunan metanol.^{13,14}

Metanol yang masuk ke dalam tubuh kemudian diabsorpsi dan didistribusikan ke dalam cairan tubuh secara cepat akan masuk ke dalam jaringan tubuh dengan kadar puncaknya dalam darah akan tercapai 30-90 menit setelah paparan. Sementara ranitidin didistribusikan secara luas di dalam tubuh dengan kadar puncak dalam plasma mencapai 1-3 jam. Sebanyak 15% dari ranitidin akan terikat oleh protein plasma lalu di metabolisme lintas pertama di dalam hati.¹⁵

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan hasil penelitian Amal A El-Bakary, dkk pada tahun 2009. Hal ini diduga karena waktu pemberian ranitidin yang tidak tepat dan kurangnya jumlah dosis, sehingga perbedaan kerusakan pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif tidak begitu nyata. Selain itu, dosis metanol yang digunakan pada penelitian ini adalah LD-100 bertingkat, sehingga dosis ranitidin yang sudah ditentukan tidak mampu menghambat LD-100 metanol.

Pada penelitian ini dosis maksimal yang dapat dihambat oleh ranitidin dengan dosis 30 mg/Kg intraperitoneal single dose tidak dapat ditentukan pada metanol LD-100 karena organ paru sudah mengalami nekrosis sebelum ranitidin diberikan. Hal ini diduga waktu pemberian ranitidin yang tidak tepat.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yang dipengaruhi oleh kemungkinan kesalahan dalam teknik pengambilan organ paru, pengolahan jaringan, dan pembuatan preparat histopatologis. Untuk kondisi kandang tikus yaitu kurang ideal dan faktor stres tikus itu sendiri. Selain itu adanya kerentanan dan daya tahan tubuh tikus yang berbeda-beda. Untuk pemberian ranitidin sendiri kurang tepatnya waktu pemberian dan jumlah dosis ranitidin sehingga kurang mampu menghambat metanol LD 100 bertingkat. Pada pemberian metanol adanya zat metanol yang tidak bisa di ekskresikan apabila dihambat oleh ranitidin sehingga bisa menimbulkan efek toksik dalam tubuh itu sendiri.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ranitidin dosis 30 mg/kgBB tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat pada $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 LD-100. Namun pemberian ranitidin 30 mg/kgBB didapatkan perbedaan bermakna hanya pada gambaran oedema alveolus dan destruksi septum interalveolaris pada dosis metanol $\frac{1}{2}$ LD-100.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis ranitidin yang lebih bervariasi, cara, waktu dan lama pemberian yang lebih panjang. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis metanol yang sudah mencapai tingkat kerusakan sel tanpa harus menggunakan tingkat dosis letal metanol supaya penggunaan ranitidin dapat lebih optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., DFM, S.H. dan bapak Saebani, S.KM., M.Kes selaku dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah, dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF selaku ketua penguji, dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp.M selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Salek T, Humpolicek P, Ponizil P. Metabolic disorders due to methanol poisoning. 2014;158(4):635-640.
2. Barceloux PDG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning Committee on the Treatment Guidelines for Methanol. 2002;40(4):415-446.
3. Arteel GE. Potential Role of the Gut/Liver/Lung Axis in Alcohol-Induced Tissue Pathology. 2015;2477-2503. doi:10.3390/biom5042477.
4. Shadnia S, Rahimi M, Soltaninejad K, Nilli A. Role of clinical and paraclinical manifestations of methanol poisoning in outcome prediction. 2013;(October):865-869.
5. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM S, Sh. Prognostic factors in methanol poisoning. Hum Exp Toxicol. 2007;26:583-586.
6. Due D, Adult TO, Distress R, Following S. DEATH DUE TO ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME FOLLOWING Fernando Dinesh M . G . & Kaluarachchi C . I . Case report. 2012;3(1):13-15.
7. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters AJT. *Basic and Clinical Pharmacology A Lange Medical Book*. 10, illust. (Bertram G. Katzung, Susan B. Masters AJT, ed.). McGraw-Hill Medical, 2012; 2012.
8. Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants March 1999 ACUTE TOXICITY SUMMARY METHANOL. 1999;(March):199-206.
9. Global status report on alcohol and health 2014. 2014.
10. Therapy P. Visual Acuity of Methanol Intoxicated Patients Before and After Hemodialysis, Methylprednisolone and Prednisone Therapy. 2010;7(4):18-21.

11. International Programme on Chemical Safety, Formic acid,. 2005.
<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0485.html>.
12. Chemical B, Medical E. Formic acid (CH₂ O₂) Information and recommendations for doctors at hospitals / emergency departments C 1 C 2. 2015:1-4.
13. El-bakary AA, El-dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. 2009. doi:10.1177/0960327109353777.
14. Ilt KF, Nation RL, Tjokrosetio R, Thompson WR, Oh TE, Cameron PD. Pharmacokinetics of ranitidine in critically ill patients. 1986:279-288.
15. FKUI DF. *Farmakologi & Terapi UI*. 5th ed. jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.